

· 医学循证 ·

家庭肠内营养在食管癌患者中有效性和安全性的 Meta 分析

薛珊¹, 李来有^{1*}, 梁军利¹, 靳英辉², 魏淑艳³

【摘要】 背景 食管癌患者较常发生营养不良, 国内外研究显示, 营养不良严重影响患者的恢复。目前居家期间接受家庭肠内营养 (HEN) 的患者越来越多, 但 HEN 对食管癌患者的有效性和安全性并不明确。**目的** 通过 Meta 分析评价 HEN 对食管癌患者的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CINAHL、Scopus、万方数据知识服务平台、中国知网、维普网及中国生物医学文献数据库, 搜集有关食管癌患者接受 HEN 的随机对照试验, 检索时限从建库至 2021 年 12 月。试验组患者接受 HEN 支持〔肠内管饲 (ETF) 和口服营养补充 (ONS) 均可〕, 对照组仅接受常规口服饮食。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 并采用 Cochrane 协作网推荐的 RoB 2.0 工具对文献进行质量评价。采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 14 篇文献, 包括 1 040 例食管癌患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者体质量 (BW) 增长值、体质指数 (BMI) 增长值、血红蛋白 (Hb) 增长值、血清总蛋白 (TP) 增长值、血清白蛋白 (PAB) 增长值、血清转铁蛋白 (TRF) 增长值均高于对照组〔SMD=0.63, 95%CI (0.40, 0.85), $P<0.000\ 01$; SMD=0.60, 95%CI (0.44, 0.76), $P<0.000\ 01$; SMD=1.58, 95%CI (1.37, 1.79), $P<0.000\ 01$; SMD=1.19, 95%CI (0.79, 1.58), $P<0.000\ 01$; SMD=0.97, 95%CI (0.79, 1.14), $P<0.000\ 01$; SMD=1.12, 95%CI (0.45, 1.79), $P=0.001$ 〕。在 ETF 亚组和 ONS 亚组中, 试验组血清白蛋白 (ALB) 增长值均高于对照组〔SMD=1.25, 95%CI (0.82, 1.68), $P<0.000\ 01$; SMD=0.61, 95%CI (0.26, 0.97), $P<0.000\ 01$ 〕。试验组营养不良发生率低于对照组〔OR=0.47, 95%CI (0.33, 0.67), $P<0.000\ 1$ 〕。两组胃肠道并发症发生率比较, 差异无统计学意义〔RR=1.33, 95%CI (1.00, 1.77), $P=0.05$ 〕。试验组和对照组生活质量评分比较, 差异无统计学意义〔MD=4.97, 95%CI (0.06, 9.87), $P=0.05$ 〕; 试验组躯体功能评分高于对照组〔MD=6.67, 95%CI (2.86, 10.48), $P=0.000\ 6$ 〕, 疲劳症状评分低于对照组〔MD=-7.31, 95%CI (-11.85, -2.77), $P=0.002$ 〕。敏感性分析结果显示, 合并结果稳定可靠。**结论** HEN 能够改善食管癌术后出院患者的营养状况和躯体功能, 并减轻患者的疲劳症状, 且并未增加胃肠道并发症的发生率, 但暂未发现能够改善患者总体生活质量。

【关键词】 肠道营养; 食管肿瘤; 家庭肠内营养; 管饲喂养; 口服营养补充; 营养状况; 生活质量; 随机对照试验; Meta 分析

【中图分类号】 R 459.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0853

薛珊, 李来有, 梁军利, 等. 家庭肠内营养在食管癌患者中有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2023. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

XUE S, LI L Y, LIANG J L, et al. The efficacy and safety of home enteral nutrition in patients with esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2023. [Epub ahead of print].

The Efficacy and Safety of Home Enteral Nutrition in Patients with Esophageal Cancer: a Meta-analysis XUE

Shan¹, LI Laiyou^{1*}, LIANG Junli¹, JIN Yinghui², WEI Shuyan³

1.Department of Nursing, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

2.Center for Evidence-based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3.Department of Anesthesiology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

*Corresponding author: LI Laiyou, Chief superintendent nurse; E-mail: lilaiyou@126.com

【Abstract】 Background Malnutrition is a common complication in patients with esophageal cancer, which has been validated by domestic and international studies to seriously impact the recovery of patients. While the number of patients receiving home enteral nutrition (HEN) is increasing, the effectiveness and safety of HEN for patients with esophageal cancer remains

1.050011 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院护理部 2.430071 湖北省武汉市, 武汉大学中南医院循证与转化医学中心

3.050011 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院麻醉科

*通信作者: 李来有, 主任护师; E-mail: lilaiyou@126.com

本文数字出版日期: 2023-03-28

unclear. **Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of HEN by meta-analysis. **Methods** RCTs on the HEN in patients with esophageal cancer were retrieved in PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CINAHL, Scopus, Wanfang Data Knowledge Service Platform, CNKI, VIP and CBM from inception to December 2021. Patients in the experimental group received HEN support [both enteral tube feeding (ETF) and oral nutritional supplement (ONS) were both acceptable], while patients in the control group received conventional oral diet only. Two researchers independently screened the literature and extracted data. The RoB 2.0 recommended by the Cochrane Collaboration was used to evaluate the quality of the included studies, and the RevMan 5.4.1 software was used to perform the meta-analysis. **Results** A total of 14 articles were included, involving 1 040 patients with esophageal cancer. Meta-analysis showed that the increase values of body mass (BW), body mass index (BMI), hemoglobin (HLB), serum total protein (TP), serum prealbumin (PAB) and serum transferrin (TRF) in the experimental group were higher than those in the control group [$SMD=0.63$, $95\%CI(0.40, 0.85)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=0.60$, $95\%CI(0.44, 0.76)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=1.58$, $95\%CI(1.37, 1.79)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=1.19$, $95\%CI(0.79, 1.58)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=0.97$, $95\%CI(0.79, 1.14)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=1.12$, $95\%CI(0.45, 1.79)$, $P=0.001$]. The increase value of serum albumin (ALB) in the experimental group was higher than that in the control group in both ETF and ONS subgroups [$SMD=1.25$, $95\%CI(0.82, 1.68)$, $P<0.000\ 01$; $SMD=0.61$, $95\%CI(0.26, 0.97)$, $P<0.000\ 01$]. The incidence of malnutrition was lower in the experimental group than in the control group [$OR=0.47$, $95\%CI(0.33, 0.67)$, $P<0.000\ 1$]. There was no statistically significant differences in the incidence of gastrointestinal complications [$RR=1.33$, $95\%CI(1.00, 1.77)$, $P=0.05$] and life quality score [$MD=4.97$, $95\%CI(0.06, 9.87)$, $P=0.05$] between the two groups. The physical function score of the experimental group was higher than that of the control group [$MD=6.67$, $95\%CI(2.86, 10.48)$, $P=0.000\ 6$], and the fatigue symptom score was lower than that of the control group [$MD=-7.31$, $95\%CI(-11.85, -2.77)$, $P=0.002$]. Sensitivity analysis showed that the combined results were stable and reliable. **Conclusion** HEN can significantly improve the nutritional status and physical function, reduce fatigue symptoms of discharged patients after esophageal cancer surgery, and does not increase the incidence of gastrointestinal complications, however, it has not been found to improve the global overall quality of life.

【Key words】 Enteral nutrition; Esophageal neoplasms; Home enteral nutrition; Enteral tube feeding; Oral nutritional supplements; Nutritional status; Quality of life; Randomized controlled trial; Meta-analysis

食管癌发病率位居我国恶性肿瘤第6位,死亡率位居第4位,是威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤之一^[1]。食管癌患者营养不良发生率居所有恶性肿瘤第1位,达60%~85%^[2]。尤其对于手术患者,术后消化道重建引起的消化吸收不良,会导致营养状况进一步恶化^[3],进而增加并发症发生率,导致放化疗延迟或中断,严重影响患者预后^[4]。食管癌患者于住院期间可接受较好的营养管理,营养需求基本得到满足,但在出院后由于消化道重建导致正常饮食模式的改变,难以保证营养素的合理摄入,易出现蛋白质-能量营养不良^[5]及胃肠道并发症^[6-8]。营养不良和并发症的发生将严重影响患者的治疗反应、生存时间及生活质量。食管癌患者出院后仍处于恢复期,对营养的需求依然迫切,良好的营养状况对于功能的快速恢复和生活质量的提高有显著意义。因此,食管癌患者出院后的营养支持十分重要,住院期间肠内营养支持的益处已经得到充分确认,然而患者出院后肠内营养支持的效果未得到深入研究,亟需进行探讨。家庭肠内营养(home enteral nutrition, HEN)是指病情平稳且需要肠内营养支持的患者继续在医护人员指导下在家中营养支持的方法^[9]。目前居家期间继续接受肠内营养支持的患者越来越多,但 HEN 对

食管癌患者的确切影响尚未阐明^[10],且目前的研究对于 HEN 改善营养状况及生活质量的结论尚不一致,此外, HEN 的安全性同样令人担忧^[11-13]。基于此,本研究系统评价 HEN 对食管癌患者营养状况、相关并发症及生活质量的干预效果,以期为临床应用提供更可靠的依据。由于指南中将肠内管饲(enteral tube feeding, ETF)和口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)均视为肠内营养,并将其描述为“经肠内途径的营养治疗”^[14],因此本研究将 ETF 和 ONS 均进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种为中文或英文;(2) 研究对象年龄 ≥ 18 岁,以明确的诊断标准诊断为食管癌并接受食管癌根治术后的出院患者;(3) 干预组患者接受 HEN 支持,对照组仅接受常规口服饮食;(4) 主要结局指标包括体质量(body weight, BW)、体质指数(body mass index, BMI)、血红蛋白(hemoglobin, HLB)、血清总蛋白(total protein, TP)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血清前白蛋白(prealbumin, PAB)、血清转铁蛋白(transferrin, TRF)、营养不良发生率及相关并发症,次要结局指标为生活质量。

1.2 排除标准 (1) 研究对象合并其他严重的躯体性疾病, 如严重肾功能受损、恶性肿瘤等疾病; (2) 将 HEN 与其他干预措施联合进行干预的研究; (3) 重复报道; (4) 无法获取全文、数据缺失或统计方法错误的文献; (5) 文献类型为会议摘要、信件、灰色文献。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CINAHL、Scopus、万方数据知识服务平台、中国知网、维普网及中国生物医学文献数据库, 搜集有关食管癌患者接受 HEN 的 RCT, 检索时限从建库至 2021 年 12 月。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 并根据各数据库特点进行调整。同时检索纳入研究的参考文献, 以补充获取相关资料。中文检索词包括: 食管癌、食管恶性肿瘤、食管切除术、家庭肠内营养、空肠造瘘、鼻饲喂养、口服营养补充、院外、居家等; 英文检索词包括: esophageal neoplasms、esophageal cancer、esophageal carcinoma、esophagectomy、postesophagectomy、enteral nutrition、tube feeding、oral nutritional supplements、aftercare、discharge、home 等。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见表 1。

表 1 PubMed 数据库检索策略
Table 1 Searching strategy of PubMed database

步骤	检索式
#1	“Esophageal Neoplasms” [MeSH] OR “esophageal neoplasm” [Title] OR “esophageal neoplasms” [Title] OR “cancer of esophagus” [Title] OR “cancer of the esophagus” [Title] OR “esophagus cancer” [Title] OR “esophagus cancers” [Title] OR “esophageal cancer” [Title] OR “esophageal cancers” [Title] OR “esophageal carcinoma” [Title] OR “esophagus carcinoma” [Title] OR “esophagectomy” [Title] OR “esophagus resection” [Title] OR “postesophagectomy” [Title]
#2	“Enteral Nutrition” [MeSH] OR “home enteral nutrition” [Title/Abstract] OR “family enteral nutrition” [Title/Abstract] OR “enteral nutrition” [Title/Abstract] OR “nasogastric gavage” [Title/Abstract] OR “tube feeding” [Title/Abstract] OR “enteral feeding” [Title/Abstract] OR “enteric feeding” [Title/Abstract] OR “jejunostomy” [Title/Abstract] OR “oral nutritional supplements” [Title/Abstract] OR “ONS” [Title/Abstract]
#3	#1 AND #2
#4	“aftercare” [All Fields] OR “discharge” [All Fields] OR “home” [All Fields] OR “family” [All Fields] OR “community” [All Fields]
#5	#3 AND #4

1.4 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。有分歧时, 进行讨论或通过第三方协商决定是否纳入。资料提取内容包括: 第一作者、发表年份、样本量、研究对象年龄、研究对象病理分期、干预措施、干预持续时间及结局指标。

1.5 文献质量评价 由 2 名研究者采用 Cochrane 协作

网推荐的 RoB 2.0 工具独立评价纳入研究的偏倚风险, 并交叉核对结果^[15]。

1.6 统计学方法 采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。计量资料采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 或均数差 (mean difference, MD) 为效果分析统计量, 计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 为效果分析统计量, 并计算其 95% 可信区间 (95%CI)。采用 Q 检验 (检验水准为 $\alpha=0.1$) 同时结合 I^2 值判断异质性大小, 若 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$ 则认为各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行分析; 若 $P<0.1$ 、 $I^2\geq 50\%$ 采用敏感性分析尽可能找出异质性的来源, 如仍无法消除异质性, 采用随机效应模型^[16]。对有明显临床异质性的研究进行亚组分析或敏感性分析或只做描述性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 文献检索结果 文献检索初步得到 1 280 条结果, 经逐层筛选后, 共纳入 14 篇文献^[11, 17-29]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本情况与偏倚风险评价 本研究共纳入 2013—2021 年发表的 14 篇 RCT, 研究地点为中国^[11, 18-29]和英国^[17]。研究共包括 1 040 例参与者, 其中干预组除口服饮食外, 还接受 ETF 或 ONS, 而对照组仅接受常规口服饮食, 干预时间为 1~2 个月。纳入研究的基本情况见表 2。纳入的所有研究显示试验组与对照组的基线具有可比性 ($P>0.05$)。9 篇文献^[11, 17-20, 25-26, 28-29]描述了随机分组的具体方法, 其他仅交代“随机分组”; 1 篇文献^[17]采用网络随机过程进行分配隐藏; 1 篇文献^[18]采用不透光信封进行分配隐藏。偏倚风险评价结果见图 2。

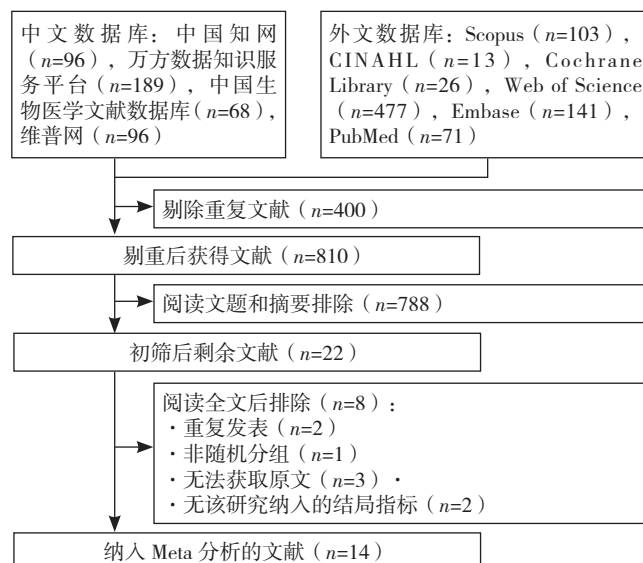


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

表 2 纳入研究的基本特征
Table 2 Basic characteristics of included RCTs

第一作者	发表时间 (年)	样本量 (E/C)	年龄 (E/C)	病理分期 (I / II / III / IV)	干预措施及持续时间 (E/C)	结局指标
LIU ^[11]	2019	26/24	62.04 ± 5.12/64.58 ± 5.87	24/16/10/0	空肠造瘘管饲喂养 /ONS 4 周; 常规口服饮食 4 周	①②④⑧⑨
BOWREY ^[17]	2015	20/21	64.6 ± 8.0/63.1 ± 8.7	6/12/22/1	空肠造瘘管饲喂养 6 周; 常规口服饮食 6 周	①⑧⑨
XIE ^[18]	2021	42/35	61.57 ± 8.45/63.06 ± 5.79	—	ONS 4 周; 常规口服饮食 4 周	⑧⑨
CHEN ^[19]	2021	53/53	67.83 ± 7.17/67.79 ± 7.24	49/57/0/0	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	②③④⑤⑥⑦⑨⑩
LI ^[20]	2020	30/32	63.25 ± 5.23/63.61 ± 5.64	11/23/21/7	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	①②
CHEN ^[21]	2021	30/30	70.37 ± 7.58/69.53 ± 9.4	9/27/24/0	ONS 4 周; 常规口服饮食 4 周	②③④⑥⑩
ZENG ^[22]	2017	30/30	61.7 ± 8.4/59.3 ± 10.4	1/28/31/0	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	⑧⑨⑩
范富翠 ^[23]	2020	40/40	62.58 ± 6.64/60.88 ± 6.86	I ~ III	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	③④⑤⑥⑦⑩
曹子昂 ^[24]	2013	40/40	65.8/67.4	1/36/42/0	空肠造瘘管饲喂养 2 个月; 常规口服饮食 2 个月	④⑤⑥⑦⑨
童雅萍 ^[25]	2018	44/41	62.07 ± 7.06/60.85 ± 8.08	32/53/0/0	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	②③④⑤⑥⑦⑩
刘秀娟 ^[26]	2021	46/48	59.03 ± 7.79/57.52 ± 7.88	21/51/22/0	十二指肠营养管喂养 2 个月; 常规口服饮食 2 个月	②③④⑤⑩
王倩 ^[27]	2019	48/48	53 ± 6.75/55 ± 7.25	41/55/0/0	空肠造瘘管饲喂养 4 个月; 常规口服饮食 4 个月	①②③④⑤
谷金玲 ^[28]	2020	41/40	54 ± 8.0/52 ± 7.9	30/42/9/0	空肠造瘘管饲喂养 4 周; 常规口服饮食 4 周	②③④⑤⑥⑩
石海燕 ^[29]	2021	34/34	67.3 ± 8.1/68.4 ± 8.5	—	ONS 4 周; 常规口服饮食 4 周	①④⑤⑥

注: ①= 体质量 (BW), ②= 体质指数 (BMI), ③= 血红蛋白 (HLB), ④= 血清白蛋白 (ALB), ⑤= 血清总蛋白 (TP), ⑥= 血清前白蛋白 (PAB), ⑦= 血清转铁蛋白 (TRF), ⑧= 生活质量 (QoL), ⑨= 并发症, ⑩= 营养不良; ONS= 口服营养补充; 一无此数值

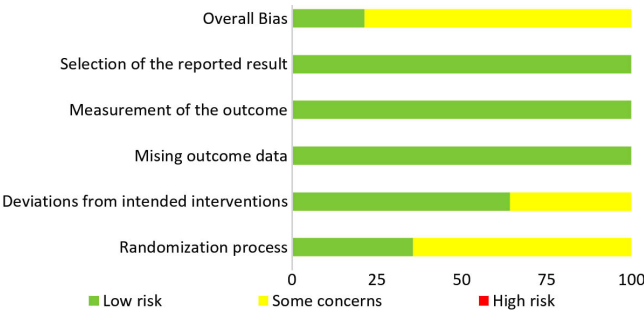


图 2 纳入研究的偏倚风险
Figure 2 Risk of bias in the included studies

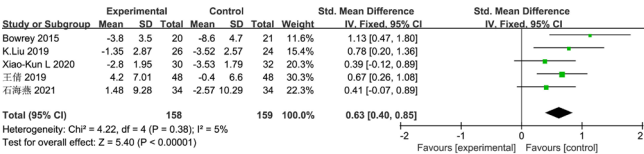


图 3 干预组与对照组 BW 变化比较的森林图
Figure 3 Forest plot of comparison the change of body weight between the experimental and control groups

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 对 BW 和 BMI 的影响 5 篇文献^[11, 17, 20, 27, 29]检测了患者 BW 的变化, 合计样本量 317 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=5\%$, $P=0.38$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 干预组患者 BW 增长值大于对照组 [$SMD=0.63$, $95\%CI(0.40, 0.85)$, $P<0.000\ 01$, 图 3]。8 篇文献^[11, 19-21, 25-28]检测了患者 BMI 变化, 合计样本量 634 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=0$, $P=0.57$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 干预组 BMI 增长值大于对照组 [$SMD=0.60$, $95\%CI(0.44, 0.76)$],

$P<0.000\ 01$, 图 4]。

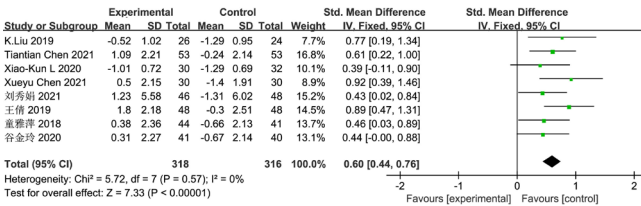


图 4 干预组与对照组 BMI 变化比较的森林图
Figure 4 Forest plot of comparison the changes in BMI between the experimental and control groups

2.3.2 对血清营养指标的影响

2.3.2.1 HLB 变化 7 篇文献^[19, 21, 23, 25-28]检测了患者 HLB 变化, 合计样本量 448 例, 各研究间异质性较大 ($I^2=89\%$, $P<0.000\ 01$), 异质性来源可能与干预方式有关, 其中 5 篇文献^[19, 23, 25, 27-28]的干预方式为空肠造瘘管饲喂养, 1 篇文献^[26]的干预方式为十二指肠营养管喂养, 1 篇文献^[21]的干预方式为 ONS, 故对其中 5 篇文献进行 Meta 分析, 对另 2 篇文献进行描述性分析。5 篇文献各研究间无明显异质性 ($I^2=26\%$, $P=0.25$), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 干预组患者 HLB 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=1.58$, $95\%CI(1.37, 1.79)$, $P<0.000\ 01$, 图 5]。

刘秀娟^[26]开展了关于十二指肠营养管喂养的 RCT, 其干预时间为 2 个月, 结果发现, 相比干预前, 干预后干预组 HLB 水平显著提高 ($P<0.05$), 但两组间比较无明显差异 ($P>0.05$)。CHEN 等^[21]对术后出院患者进行为期 2 个月的 ONS 喂养, 结果发现, 相

比干预前, 干预两个月后干预组 HLB 水平显著提高 ($P<0.05$), 但两组间比较无明显差异 ($P>0.05$)。

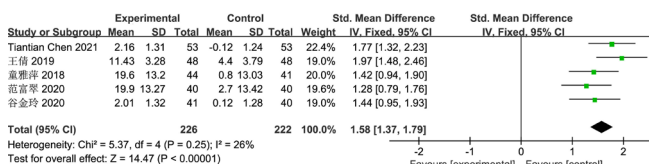


图5 干预组与对照组 HLB 变化比较的森林图

Figure 5 Forest plot of comparison the changes in hemoglobin between the experimental and control groups

2.3.2.2 TP 变化 8 篇文献^[19, 23-29]检测了患者 TP 变化, 合计样本量 690 例, 各研究间异质性较大 ($I^2=83\%$, $P<0.0001$), 采用随机效应模型进行分析, 结果显示, 试验组患者 TP 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=1.19$, $95\%CI (0.79, 1.58)$, $P<0.0001$, 图 6]。

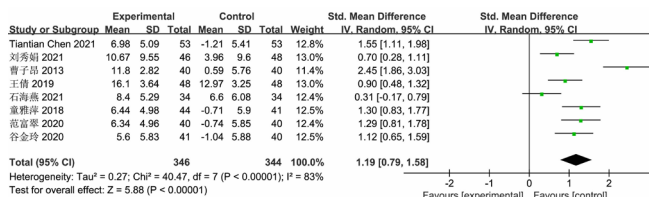


图6 干预组与对照组 TP 变化比较的森林图

Figure 6 Forest plot of comparison the changes in TP between the experimental and control groups

2.3.2.3 ALB 变化 10 篇文献^[11, 19, 21, 23-29]检测了出院后患者 ALB 变化, 合计样本量 800 例, 各研究间异质性较大 ($I^2=84\%$, $P<0.0001$), 异质性的来源可能与干预方式有关, 其中 8 篇文献^[11, 19, 23-28]的干预方式为 ETF, 2 篇文献^[21, 29]的干预方式为 ONS, 故进行亚组分析。ETF 亚组中各研究间异质性较大 ($I^2=85\%$, $P<0.0001$), 采用随机效应模型分析, 结果显示, 试验组患者 ALB 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=1.25$, $95\%CI (0.82, 1.68)$, $P<0.0001$, 图 6]。ONS 亚组中各研究间无明显异质性 ($I^2=40\%$, $P=0.20$), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 试验组患者 ALB 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=0.61$, $95\%CI (0.26, 0.97)$, $P<0.0001$, 图 7]。

2.3.2.4 PAB 变化 7 篇文献^[19, 21, 23-25, 28, 29]检测了患者 PAB 变化, 合计样本量 560 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=0$, $P=0.85$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 试验组患者 PAB 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=0.97$, $95\%CI (0.79, 1.14)$, $P<0.0001$, 图 8]。

2.3.2.5 TRF 变化 4 篇文献^[19, 23-25]检测了患者 TRF 变化, 合计样本量 351 例, 各研究间异质性较大 ($I^2=88\%$, $P<0.0001$), 进行敏感性分析后, 结果未发生较大变化,

采用随机效应模型进行分析, 结果显示, 试验组患者 TRF 增长值高于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=1.12$, $95\%CI (0.45, 1.79)$, $P=0.001$, 图 9]。

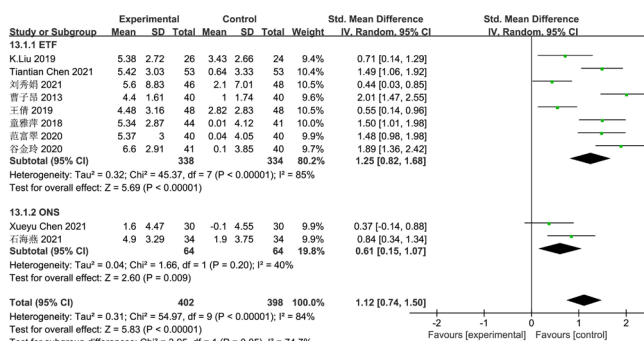


图7 干预组与对照组 ALB 变化比较的森林图

Figure 7 Forest plot of comparison the changes in ALB between the experimental and control groups

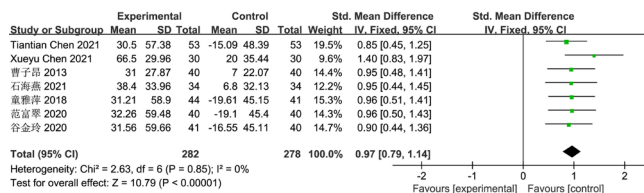


图8 干预组与对照组 PAB 变化比较的森林图

Figure 8 Forest plot of comparison the changes in PAB between the experimental and control groups

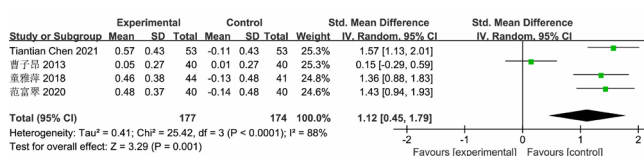


图9 干预组与对照组 TRF 变化比较的森林图

Figure 9 Forest plot of comparison the changes in TRF between the experimental and control groups

2.3.3 对营养不良的影响 7 篇文献^[19, 21-23, 25, 26, 28]检测了具有营养风险或营养不良患者的比例, 其中 4 篇文献^[19, 23, 25, 28]采用营养风险筛查量表 (NRS 2002 量表), 2 篇文献^[21, 26]采用患者提供的主观整体营养状况评估量表 (PG-SGA 量表), 1 篇文献^[22]采用简易营养评估量表 (MNA 量表), 合计样本量 566 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=36\%$, $P=0.15$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 试验组营养不良发生率低于对照组, 差异有统计学意义 [$OR=0.47$, $95\%CI (0.33, 0.67)$, $P<0.0001$, 图 10]。

2.3.4 对胃肠道并发症的影响 6 篇文献^[11, 17-19, 22, 24]检测了患者胃肠道并发症发生率, 合计样本量 414 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=39\%$, $P=0.15$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 两组胃肠道并发症发生率比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.33$, $95\%CI (1.00,$

1.77), $P=0.05$, 图 11]。

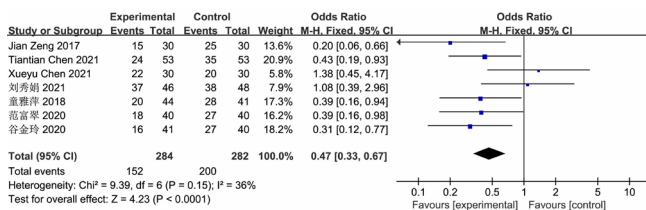


图 10 干预组与对照组营养不良发生率比较的森林图

Figure 10 Forest plot of comparison the prevalence of malnutrition between the experimental and control groups

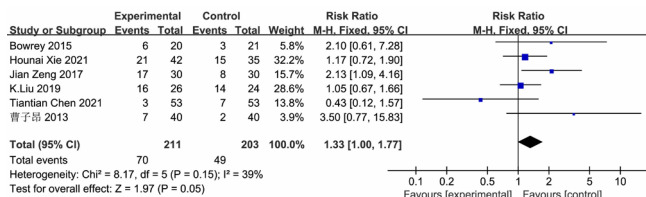


图 11 干预组与对照组胃肠道并发症比较的森林图

Figure 11 Forest plot of comparison the prevalence of gastrointestinal complications between the experimental and control groups

2.3.5 对生活质量的影 4 篇文献^[11, 17-18, 22]评估了出院患者的生活质量, 合计样本量 168 例, 其中对 3 篇^[11, 17, 18]使用 EORTC QLQ-C30 问卷的研究进行 Meta 分析, 对 1 篇^[22]使用 EORTC QLQ-C18 的研究进行描述性分析。3 篇文献间无明显异质性 ($I^2=5\%$, $P=0.35$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 试验组和对照组生活质量评分比较, 差异无统计学意义 [$MD=4.97$, $95\%CI$ (0.06, 9.87), $P=0.05$, 图 12], 试验组躯体功能评分高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=6.67$, $95\%CI$ (2.86, 10.48), $P=0.0006$, 图 13], 试验组疲劳症状评分低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-7.31$, $95\%CI$ (-11.85, -2.77), $P=0.002$, 图 14]。

ZENG 等^[22]研究的结果显示, 在术后第 4 周和第 12 周, 干预组的总体生活质量评分高于对照组 ($P<0.05$), 同时, 干预组在躯体功能、社会功能和角色功能方面的得分更高, 疲劳方面得分更低, 并且在虚弱、反流和食欲方面的表现优于对照组, 两组的总体生活质量评分在术后 24 周时无显著差异。

2.4 敏感性分析 采用每次排除 1 篇文献的方法对 HEN 的有效性指标进行敏感性分析, 结果显示, 所有的合并结果有统计学意义, 并未发生明显变化, 说明结果稳定可靠。

3 讨论

本研究发现, 与常规口服饮食相比, HEN 可有效改善出院后 BW、BMI 和 ALB、PAB 等血清营养指标, 且综合营养评估表明 HEN 显著降低了患者营养不良发生率。此外, HEN 并未增加胃肠道并发症发生率。对患者生活质量进行评估时发现, HEN 虽未改善总体生

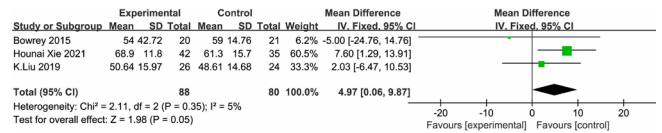


图 12 干预组与对照组总体生活质量比较的森林图

Figure 12 Forest plot of comparison total quality of life between the experimental and control groups

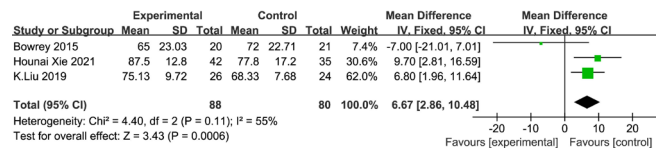


图 13 干预组与对照组躯体功能比较的森林图

Figure 13 Forest plot of comparison physical function between the experimental and control groups

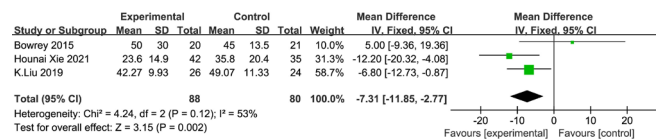


图 14 干预组与对照组疲劳症状比较的森林图

Figure 14 Forest plot of comparison fatigue symptoms between the experimental and control groups

活质量, 但改善了躯体功能和疲劳症状。食管癌术后患者体质量减轻几乎是普遍的, 患者体质量减轻可归因于消化道解剖学结构改变、胃肠激素生理学改变、食欲降低和营养摄入不足等。患者出院后, 手术创伤引起的直接影响逐渐减弱, 同时消化道重建引起的营养不良等症已成为术后出院患者的主要问题, 并已被证明是并发症和预后的独立危险因素^[30]。既往研究还发现, 约 72% 的患者在出院时通过常规口服饮食只能达到所需热量的 50%~85%^[31], 而出院后 ETF 可补充患者常规口服饮食无法满足的日常需求, 且 ONS 提供的蛋白及热量比日常饮食更为均衡^[18, 32], 因此可改善患者营养状况。本研究发现, 与常规口服饮食相比, HEN 可有效改善出院后体质量和营养相关血液学指标, 且降低了患者营养不良发生率。对 ALB 水平进行分析时发现各研究间异质性较大, 但敏感性分析结果未发生较大变化, 表明结果稳健可信, 各研究均发现 ALB 水平有所改善, 只是改善程度大小不一。对 TRF 水平进行分析时各研究间异质性较大, 经分析发现曹子昂等^[24]研究是导致异质性的原因, 分析原因为患者出院后未接受医护人员的随访指导, 可能会导致营养摄入不均衡, 因此 TRF 的改善效果甚微, 提示医护人员应关注出院后的随访工作。

由于消化道的重建, 患者术后进食的种类、性质及时间有所改变, 患者短时间内无法完全适应并改变原有的饮食习惯, 至少需要 3~6 个月才能适应新的饮食, 而多数患者在出院后 1 年内会出现胃肠道并发症 (如反流、

食欲减退、腹泻)^[33-34],这可能会导致HEN的早期终止^[35]。所以,十分有必要评估HEN应用的安全性。本Meta分析显示,干预组与对照组在胃肠道并发症方面没有显著差异,这可归功于HEN支持团队的专业性,HEN团队通常会进行随访,随访内容包括患者饮食情况、身体状况以及是否出现并发症等情况^[19],还会安排营养师或临床医生根据患者的饮食记录单监测其依从性,并在出院后通过电话或在门诊复查时解决问题,以及早阻断并发症的发生^[11, 18]。这提示临床出院后的随访必不可少且需要逐渐完善随访流程以保证患者安全。

生活质量是评估手术成功的重要标准之一,且生活质量差已被证明是患者死亡的独立危险因素^[36-37]。食管癌术后患者的生活质量差与躯体功能下降、食欲减退、疲劳等因素有关^[38-40],而这些不良症状,会延缓患者的放化疗进程,导致患者无法接受完整的癌症治疗^[41-42],因此,优化术后身体状况,减轻症状至关重要。本研究结果显示,HEN虽未改善患者总体生活质量,但显著改善了躯体功能和疲劳症状。HEN可能通过使患者获取更多的营养使其身体更有活力,从而改善身体功能并缓解疲劳,以此有助于患者完成完整的癌症治疗。治疗费用也是患者考虑是否行HEN的重要原因,若花费过高,患者可能会拒绝进行HEN治疗。本Meta分析结果显示,EORTC QLQ-C30中的经济影响维度没有显著差异,说明HEN并没有增加患者的经济负担,但这些研究并未详细报告成本效益,因此,有必要对其成本效益进行进一步探索。

本研究所纳入的部分研究设计不严谨,可能导致最终结果存在一定的偏倚。此外,由于现有研究结果报告的局限性,本研究仅比较出院后近期HEN的效果指标,因此,出院后ETF和ONS的远期效果尚不得而知。最后,本次纳入的证据主要基于在中国人群中进行的研究,因此本次分析结果在其他地区的适用性未知,可能影响本研究结果的外推性。

综上所述,HEN可有效改善食管癌术后出院患者的营养状况,改善躯体功能,缓解疲劳症状,且并未增加胃肠道并发症发生率,医护人员可在患者出院前指导HEN的注意事项,出院后做好随访工作以保证患者安全。期待更多高质量、大样本的RCT开展,以期为食管癌患者实施HEN提供更多循证依据。

作者贡献:薛珊提出方案设计,负责文献/资料整理,撰写论文;梁军利负责数据的分析/解释;靳英辉对文章整体负责,监督管理;魏淑艳进行研究的指导和审校;李来有负责研究的可行性分析、文章质量控制和审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].

中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.03.246.

CAO M M, CHEN W Q. Epidemiology of cancer in China and the current status of prevention and control [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2019, 46 (3): 145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.03.246.

[2] SONG C H, CAO J J, ZHANG F, et al. Nutritional risk assessment by scored patient-generated subjective global assessment associated with demographic characteristics in 23, 904 common malignant tumors patients [J]. Nutr Cancer, 2019, 71 (1): 50-60. DOI: 10.1080/01635581.2019.1566478.

[3] 温静.食管癌患者营养状况与治疗相关性的研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2017,30(3):213-218. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2017.03.012.

WEN J. Research progress in the correlation between nutritional status and treatment of esophageal cancer patients [J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2017, 30 (3): 213-218. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2017.03.012.

[4] CHEN M J, WU I C, CHEN Y J, et al. Nutrition therapy in esophageal cancer-Consensus statement of the Gastroenterological Society of Taiwan [J]. Dis Esophagus, 2018, 31 (8). DOI: 10.1093/dote/doy016.

[5] 陈静儒,张振香,郭瑾,等.照顾者对食管癌患者营养照护的质性研究[J].中国实用护理杂志,2018,34(2):126-130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2018.02.011.

CHEN J R, ZHANG Z X, GUO J, et al. A qualitative study of caregivers of patients with esophageal cancer on nutritional care [J]. Chinese Journal of Practical Nursing, 2018, 34 (2): 126-130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2018.02.011.

[6] MATSUOKA M, IJIMA S. Consideration of nutritional support for decreased caloric intake in patients with severe weight loss after esophageal cancer surgery [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2019, 46 (Suppl 1): 132-134.

[7] HAVERKORT E B, BINNEKADE J M, DE HAAN R J, et al. Suboptimal intake of nutrients after esophagectomy with gastric tube reconstruction [J]. J Acad Nutr Diet, 2012, 112 (7): 1080-1087. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.032.

[8] MARIETTE C, DE BOTTON M L, PIESSEN G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19 (7): 2128-2134. DOI: 10.1245/s10434-012-2225-6.

[9] 医学名词审定委员会.肠外肠内营养学名词[M].北京:科学出版社,2019:11.

[10] BISCHOFF S C, AUSTIN P, BOEYKENS K, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition [J]. Clin Nutr, 2020, 39 (1): 5-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.022.

[11] LIU K, JI S, XU Y, et al. Safety, feasibility, and effect of an enhanced nutritional support pathway including extended preoperative and home enteral nutrition in patients undergoing enhanced recovery after esophagectomy: a pilot randomized clinical trial [J]. Dis Esophagus, 2020, 33 (2): doz030. DOI: 10.1093/dote/doz030.

[12] ZENG J, HU J, CHEN Q X, et al. Home enteral nutrition's effects

- on nutritional status and quality of life after esophagectomy [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26 (5): 804-810. DOI: 10.6133/apjcn.112016.07.
- [13] DONOHUE C L, HEALY L A, FANNING M, et al. Impact of supplemental home enteral feeding postesophagectomy on nutrition, body composition, quality of life, and patient satisfaction [J]. Dis Esophagus, 2017, 30 (9): 1-9. DOI: 10.1093/dote/dox063.
- [14] WEIMANN A, BRAGA M, CARLI F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery [J]. Clin Nutr, 2017, 36 (3): 623-650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- [15] HIGGINS J, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 6.0 [Z]. 2019.
- [16] HIGGINS J P, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, Version 5.1.0 [M]. New York: The Cochrane Collaboration, 2011.
- [17] BOWREY D J, BAKER M, HALLIDAY V, et al. A randomised controlled trial of six weeks of home enteral nutrition versus standard care after oesophagectomy or total gastrectomy for cancer: report on a pilot and feasibility study [J]. Trials, 2015, 16: 531. DOI: 10.1186/s13063-015-1053-y.
- [18] XIE H N, CHEN X K, XU L, et al. A randomized controlled trial of oral nutritional supplementation versus standard diet following McKeown minimally invasive esophagectomy in patients with esophageal malignancy: a pilot study [J]. Ann Transl Med, 2021, 9 (22): 1674. DOI: 10.21037/atm-21-5422.
- [19] CHEN T T, JIANG W, HE G M. Effect of family enteral nutrition on nutritional status in elderly patients with esophageal carcinoma after minimally invasive radical surgery: a randomized trial [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (6): 6760-6767. DOI: 10.21037/apm-21-1219.
- [20] LI X K, CONG Z Z, WU W J, et al. Efficacy of 4 wk of home enteral feeding supplementation after esophagectomy on immune function: a randomized controlled trial [J]. Nutrition, 2020, 77: 110787. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110787.
- [21] CHEN X Y, ZHAO G Y, ZHU L G. Home enteral nutrition for postoperative elderly patients with esophageal cancer [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (1): 278-284. DOI: 10.21037/apm-20-2197.
- [22] ZENG J, HU J, CHEN Q X, et al. Home enteral nutrition's effects on nutritional status and quality of life after esophagectomy [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26 (5): 804-810. DOI: 10.6133/apjcn.112016.07.
- [23] 范富翠, 童雅萍, 梁冠冕, 等. NRS2002 结合营养指标评价食管癌术后出院患者的营养状况 [J]. 广东医学, 2020, 41 (19): 1970-1974. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200938.
- FAN F C, TONG Y P, LIANG G M, et al. Analysis of nutritional status of discharged patients after radical esophagectomy by Nutritional Risk Screening-2002 combined with laboratory nutrition index [J]. Guangdong Medical Journal, 2020, 41 (19): 1970-1974. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200938.
- [24] 曹子昂, 潘文标, 梁而慷, 等. 穿刺导管空肠造口术对食管癌患者术后肠内营养支持的临床意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (14): 6355-6357. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.14.033.
- CAO Z A, PAN W B, LIANG E K, et al. Clinical significance of fine-needle catheter jejunostomy on enteral nutrition support for esophageal carcinoma patients after operation [J]. Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition, 2013, 7 (14): 6355-6357. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.14.033.
- [25] 童雅萍, 谢玲女, 沈祝苹, 等. 家庭肠内营养对食管癌根治术后患者营养状况的影响研究 [J]. 护士进修杂志, 2018, 33 (6): 493-496. DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2018.06.005.
- TONG Y P, XIE L N, SHEN Z P, et al. Study on the effect of family enteral nutrition on the nutritional status of patients after radical esophagectomy [J]. Journal of Nurses Training, 2018, 33 (6): 493-496. DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2018.06.005.
- [26] 刘秀娟. 家庭肠内营养对微创食管癌根治术后患者营养状况的影响 [J]. 中国临床护理, 2021, 13 (3): 158-161, 164. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3768.2021.03.006.
- LIU X J. Study on the effect of home enteral nutrition on the nutrition status of patients after minimally invasive esophagectomy [J]. Chinese Clinical Nursing, 2021, 13 (3): 158-161, 164. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3768.2021.03.006.
- [27] 王倩, 王振华, 王萍, 等. 家庭肠内营养支持治疗对食管癌切除术后患者营养状况的影响 [J]. 医学临床研究, 2019, 36 (8): 1651-1652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.08.077.
- WANG Q, WANG Z H, WANG P, et al. Effect of family enteral nutrition support therapy on nutritional status of patients with esophageal cancer after resection [J]. Journal of Clinical Research, 2019, 36 (8): 1651-1652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.08.077.
- [28] 谷金玲, 龚太乾, 宋伟安, 等. 家庭肠内营养治疗对微创食管癌根治术后营养状况的影响 [J]. 武警医学, 2020, 31 (8): 657-660. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2020.08.004.
- GU J L, GONG T Q, SONG W A, et al. Effect of home enteral nutrition therapy on nutritional status after minimally invasive esophageal esophagectomy [J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Force, 2020, 31 (8): 657-660. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2020.08.004.
- [29] 石海燕, 陈宏林, 吴超, 等. 口服营养补充对食管癌根治术后出院患者营养状况影响的研究 [J]. 中国现代医生, 2021, 59 (11): 176-179.
- SHI H Y, CHEN H L, WU C, et al. The effect of oral nutritional supplementation on the nutritional status of discharged patients after radical resection of esophageal cancer [J]. China Modern Doctor, 2021, 59 (11): 176-179.
- [30] HYNES O, ANANDAVADIVELAN P, GOSSAGE J, et al. The impact of pre- and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43 (8): 1559-1565. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.05.023.
- [31] MATSUOKA M, IJIMA S. Consideration of nutritional support for decreased caloric intake in patients with severe weight loss after esophageal cancer surgery [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2019, 46 (Suppl 1): 132-134.
- [32] BAKER M L, HALLIDAY V, ROBINSON P, et al. Nutrient intake

and contribution of home enteral nutrition to meeting nutritional requirements after oesophagectomy and total gastrectomy [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71 (9): 1121–1128. DOI: 10.1038/ejcn.2017.88.

- [33] MATSUOKA M, IJIMA S. Consideration of nutritional support for decreased caloric intake in patients with severe weight loss after esophageal cancer surgery [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2019, 46 (Suppl 1): 132–134.
- [34] HAVERKORT E B, BINNEKADE J M, DE HAAN R J, et al. Suboptimal intake of nutrients after esophagectomy with gastric tube reconstruction [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2012, 112 (7): 1080–1087. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.032.
- [35] KINGMA B F, STEENHAGEN E, RUURDA J P, et al. Nutritional aspects of enhanced recovery after esophagectomy with gastric conduit reconstruction [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116 (5): 623–629. DOI: 10.1002/jso.24827.
- [36] MCKERNAN M, MCMILLAN D C, ANDERSON J R, et al. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98 (5): 888–893. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604248.
- [37] SYN N L, WEE I, SHABBIR A, et al. Pouch versus No pouch following total gastrectomy: meta-analysis of randomized and non-randomized studies [J]. *Ann Surg*, 2019, 269 (6): 1041–1053. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003082.
- [38] GANNON J A, GUINAN E M, DOYLE S L, et al. Reduced fitness and physical functioning are long-term sequelae after curative

treatment for esophageal cancer: a matched control study [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30 (8): 1–7. DOI: 10.1093/dote/dox018.

- [39] ELLIOTT J A, DOYLE S L, MURPHY C F, et al. Sarcopenia; prevalence, and impact on operative and oncologic outcomes in the multimodal management of locally advanced esophageal cancer [J]. *Ann Surg*, 2017, 266 (5): 822–830. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002398.
- [40] 郭敏, 殷秀敏, 王翠, 等. 食管癌患者术后3个月症状群的调查 [J]. *中华护理杂志*, 2019, 54 (8): 1189–1193. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.08.014.
- GUO M, YIN X M, WANG C, et al. Symptom clusters in esophageal cancer patients after surgery [J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2019, 54 (8): 1189–1193. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.08.014.
- [41] SMALLEY S R, BENEDETTI J K, HALLER D G, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (19): 2327–2333. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
- [42] HEALY L A, RYAN A M, MOORE J, et al. Health-related quality of life assessment at presentation may predict complications and early relapse in patients with localized cancer of the esophagus [J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21 (6): 522–528. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00814.x.

(收稿日期: 2022-10-24; 修回日期: 2023-01-26)

(本文编辑: 贾萌萌)